

遺伝子多型解析：MDM2-SNP309 遺伝子変異と 子宮頸癌発生の関連性について

布引 治

ヒトゲノムDNA 約30 億個の塩基配列は全ての人間で同じではない。標準的配列と比べ塩基だけが違うことを遺伝子多型 (SNP=Single Nucleotide Polymorphism) という。遺伝子多型は単に塩基が別のものに置き換わっていたり、挿入欠失など様々な多様性が生じている。これらは特定集団において1%以上の頻度で出現し、多様性 (多型) を解析することで疾患の罹りやすさや原因遺伝子を特定できる。また個人に合った薬剤を選択することが可能で、これからの時代の「テーラーメイド医療」に役立てることができる。

今回の研究テーマであるヒトパピローマウイルス (human papillomavirus ; HPV) は皮膚の「いぼ」の原因として知られていたが、ノーベル医学・生理学賞を受賞したドイツの Zur Hausen のグループにより子宮頸癌の原因として明らかにされ、現在100種類を超える HPV 型が同定されている。一方、癌抑制機構においてp53 遺伝子の制御因子として、MDM2 (Murine double-minute 2) の役割が注目されている。DNA が損傷を受けるとp53が増加し修復を行わせるが、MDM2 はp53を阻害し細胞を癌化方向へ導く。最近の研究から、MDM2 遺伝子に SNP が比較的高い頻度で存在することが判明し、SNP 解析を行うことで遺伝子レベルでの発癌機構の解明に役立つことが予想される。今回の研究は子宮頸癌の原因となる HPV が確認された前癌病変 (異形成) 細胞を材料に用い、MDM2 遺伝子の SNP 解析を行った。

解析方法は、頸部精検患者195例の細胞診材料から常法により genomic DNA を抽出し、MDM2 SNP309 の wild (T) および mutant (G) allele の各々を認識する specific primer を用い two-independent PCR assay により TT、TG、GG に genotyping した。成績として MDM2 SNP309 多型頻度を TT とTG+GG 間で比較すると、HSIL での TG+GG 頻度は LSIL での TG+GG 頻度に比べて有意に高く (OR=3.5217, CI:1.1097-11.1766, P=0.0251)、異型が強くなるに従い GG 変異が多くみられた。さらに high-risk HPV 型別では、HPV16, 18 型における TG+GG 頻度が HPV31, 33, 39 型における頻度に比べ有意に高かった (OR=0.0921, CI:0.0103-0.8234, P=0.0457)。

結論として MDM2-SNP309 遺伝子変異 mutant (G) allele が頸癌発症に密接に関与することが示唆された。